Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HÄUFIGKEIT UND DAS ZEITLICHE AUFTRETEN DER PRODROMI AN SEROLOGISCH DEFINIERTEN, AKUTEN, IKTERISCHEN A-, B- UND NONA/NONB-HEPATITIDEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Friedrich Ignaz Gatzka
aus Bamberg
Würzburg, den 3.11.1980

1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HÄUFIGKEIT UND DAS ZEITLICHE AUFTRETEN DER PRODROMI AN SEROLOGISCH DEFINIERTEN, AKUTEN, IKTERISCHEN A-, B- UND NONA/NONB-HEPATITIDEN

I N A U G U R A L – D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Friedrich Ignaz Gatzka
aus Bamberg
Würzburg, den 3.11.1980

Referent:	Professor Dr. med. E. Richter
Korreferent:	Professor Dr. med. K. Kochsiek
Dekan:	Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 28.1.1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I. EINLEITUNG

A. Differenzierungsmöglichkeiten der Hepatitiden viraler Genese und ihre Fehlermöglichkeiten 1

B. Aufgabe dieser Arbeit 3

II. METHODIK

A. Statistische Auswertung der Anamnesen 5

1. Anamneseerhebung
2. Serologische Untersuchungsmethoden
3. Patientenkollektiv
4. Absolute Häufigkeit der Prodromalerscheinungen bei Hepatitis A, B und NonA/NonB 6
5. Statistische Methoden 7
6. Beziehung zwischen Schweregrad der Lebererkrankung und Ausprägung (Häufigkeit) der Symptome
7. Zeitliches Auftreten der Prodromalerscheinungen 8

B. Prospektive Verlaufsbeobachtung 8

1. Anamneseerhebung
2. Dauer der Beschwerden während des Krankenhausaufenthaltes
3. Laborchemische Parameter

III. ERGEBNISSE

A. Anamnestische Häufigkeiten der Prodromalerscheinungen und Krankheitszeichen 11

B. Häufigkeit der Prodromalerscheinungen und Krankheitszeichen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung 15

C. Zeitliches Auftreten der Prodromalerscheinungen 20

D. Prospektive Verlaufsbeobachtung 21

		Seite
IV.	DISKUSSION	31
V.	ZUSAMMENFASSUNG	45
VI.	LITERATUR	I - VIII

I. E I N L E I T U N G

A. DIFFERENZIERUNGSMÖGLICHKEITEN DER HEPATITIDEN VIRALER GENESE UND IHRE FEHLERMÖGLICHKEITEN

Schon ältere epidemiologische Beobachtungen (SELANDER, 1939) ließen vermuten - was in späteren Übertragungsversuchen am Menschen experimentell bewiesen werden konnte (HAVENS, 1945; NEEFE u. Mitarb., 1946) -, daß es mindestens zwei Viren gibt, die in der Lage sind, in ihrer Infektion am Menschen das Bild der akuten Virushepatitis hervorzurufen; man bezeichnete die Erreger als Hepatitisvirus A und B.

Die Schwierigkeiten bestanden darin, daß es kein Kriterium und vorallem keine serologischen Methoden gab, mit denen man sicher und reproduzierbar A- von B-Hepatitiden hätte unterscheiden können.

In dem Australiaantigen (= heute HBsAG) - von dem wir heute wissen, daß es nur gebildet wird, wenn eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus vorausgegangen ist - wurde 1965 durch Blumberg und Mitarbeiter (BLUMBERG u. Mitarb., 1965) ein serologischer Parameter entdeckt, der mit großer Treffsicherheit B- von Nicht-B-Hepatitiden zu unterscheiden gestattet. Heute gibt es auch serologische Verfahren, die ablaufende Hepatitis-A-Infektion zu beweisen (DIENSTAG u. Mitarb., 1975).

In der Zwischenzeit hat sich nun gezeigt, daß es doch verschiedene serologische Fehlermöglichkeiten gibt. So beweist zwar das HBsAG, daß eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus vorliegt, nicht aber, daß eine HBsAG - - positive Hepatitis eine Hepatitis B sein müsse; als Beispiel sei angeführt, daß auch ein HBsAG-Träger an einer akuten Hepatitis A erkranken kann, was einer HBsAG -

- positiven Nicht-B-Hepatitis entspräche (BRODERSEN, 1976). Eine zweite diagnostische Fehlermöglichkeit besteht darin, daß das HBsAG bei einem Hepatitis-B-Patienten aus bestimmten Gründen nicht nachweisbar sein kann, sei es, daß die Erstuntersuchung zu spät erfolgt ist und das HBsAG schon eliminiert ist, sei es, daß das HBsAG nicht in meßbaren Mengen gebildet wurde oder, daß die Meßmethode zu insensitiv ist, um gebildetes Australiaantigen nachweisen zu können (RUDHART, 1977). In diesen Fällen könnte das Fehlen des HBsAG zu der Annahme verleiten, daß es sich um eine Nicht-B-Hepatitis handelt.

Die akute Hepatitis A kann nur über einen signifikanten - d.h. 4-fachen - Anti-HAV-Titeranstieg im Serum bewiesen werden (FRÖSNER u. Mitarb., 1977). Dieser Titeranstieg erfolgt in der Regel schon so früh, daß bei vielen Patienten bei Klinikeinweisung der Zeitpunkt schon verstrichen ist, von dem an der Titeranstieg bis zum Erreichen des individuellen Maximums überhaupt noch 4-fach werden könnte. Die einzige Möglichkeit, in diesen Fällen noch eine frische Hepatitis-A-Infektion zu beweisen, besteht in dem Nachweis einer IgM-gebundenen Anti-HA-Aktivität (FRÖSNER u. Mitarb., 1977). Da das gesamte serologische Programm wegen seiner Aufwendigkeit nicht routinemäßig durchgefahren werden kann, stellt sich die Frage: wie man diesen diagnostischen Irrtümern anderweitig aus dem Wege gehen könnte.

Für die Differentialdiagnose zwischen Hepatitis A, B und NonA/NonB bietet die Histologie keine Anhaltspunkte. Aus laborchemischer Sicht finden sich bei der Betrachtung von Patientenkollektiven zwar Unterschiede im Thymoltrübungstest (KRUGMAN u. GILES, 1967) sowie der IgM-Konzentration (FRANZEN u. Mitarb, 1979) - beide sollen bei Hepatitis A höher sein als bei B -, jedoch sind die Überschneidungsbereiche so groß, daß im Einzelfall wiederum nicht sicher zwischen Hepatitis A und B unterschieden

werden kann.

Eine dritte Möglichkeit bietet die Expositionsanamnese; und hierin liegt sicher einer der entscheidensten Punkte bei der Diagnosefindung. Ein Kontakt, z.B. zu Personen, die eine Gelbsucht gehabt haben, oder ein Auslandsaufenthalt in Ländern, in denen die Hepatitis A endemisch ist, in einem zeitlichen Abstand vor Erkrankungsbeginn, der mit der Inkubationszeit der Hepatitis A kompatibel wäre, würde immer primär für eine Hepatitis A sprechen; Bluttransfusionen hingegen, Krankenhausaufenthalte, inokulative Eingriffe aller Art (Operationen, Blutentnahmen, "Spritzen" etc.) oder Intimkontakte zu HBsAG - positiven Menschen während der letzten 2 - 5 Monate vor Erkrankungsbeginn würden eher für eine Hepatitis B sprechen. Da diese Ereignisse in der Vergangenheit liegen, können sie nur als mehr oder minder schwerwiegendes Indiz herangezogen werden.

Schließlich könnte man noch die P r o d r o m a l e r s c h e i n u n g e n als diagnostische Hilfe heranziehen, A- von B-Hepatitiden auch unabhängig von der Serologie zu unterscheiden. Dies würde voraussetzen, daß Unterschiede in Häufigkeit und Ausprägung einzelner Prodromalerscheinungen bei A- und B-Hepatitiden bestünden.

B. AUFGABE DIESER ARBEIT

In den Jahren 1976 und 1977 wurden in der medizinischen Universitätsklinik Würzburg 154 Patienten (144 ikterische/ 10 anikterische) wegen akuter Virushepatitis behandelt. An Hand eines halbstandartisierten Fragebogens war bei allen Patienten eine ausgiebige Prodromalanamnese erhoben worden.

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand darin, die Anamnesen in Bezug auf Häufigkeit und zeitliches Auftreten der verschiedenen Prodromalerscheinungen hin statistisch auszuwerten.

In einem zweiten Teil sollte an Hand einer kleinen Verlaufsbeobachtung die Ergebnisse überprüft und festgestellt werden, wielange die einzelnen Beschwerden n a c h der Krankenhausaufnahme noch anhielten und ob sie in Beziehung zu bestimmten blutchemischen Veränderungen stehen.

II. M E T H O D I K

A. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER ANAMNESEN

1. Anamneseerhebung

Die Anamnesen waren von einer einzigen Person an Hand eines halbstandartisierten Fragebogens (siehe Abbildung 1) erhoben worden.

2. Serologische Untersuchungsmethoden

Zur Charakterisierung der A-, B- und NonA/NonB-Hepatitiden wurden folgende serologische Untersuchungen durchgeführt:

- HBsAG-Bestimmung (AusRIA II, ABBOTT Lab., Chicago/III.) (LING u. OVERBY, 1972)
- Anti-HBc-Bestimmung (Corab, ABBOTT Lab., Chicago/III.) (HOOFNAGLE u. Mitarb., 1974)
- Anti-HAV-Bestimmung (FRÖSNER u. Mitarb., 1977).

Die Untersuchungen erfolgten radioimmunologisch (die Untersuchungen auf Anti-HBc und Anti-HAV wurden freundlicherweise von Herrn PD Dr. FRÖSNER in München, Pettenkoferinstitut, durchgeführt).

3. Patientenkollektive

Zur Auswertung gelangten lediglich die Anamnesen ikterischer Hepatitis-Patienten. Auf eine Gegenüberstellung anikterischer Patienten wurde verzichtet, da die Zahl der anikterischen Erkrankungen für eine statistische Auswertung einfach zu klein war (z.B. bei der Hepatitis B 112 ikterische gegenüber 3 anikterischen Erkrankungen).

Als i k t e r i s c h wurden Patienten bezeichnet, die anamnestisch oder während des Krankenhausaufent-

haltes einen Konjunktivalikterus aufgewiesen hatten oder deren Gesamtbilirubingehalt während des Krankenhausaufenthaltes über 2mg% hinausgegangen war.

a) Hepatitis-A-Patienten

Die Diagnose Hepatitis A wurde gestellt, wenn die HBsAG- und die Anti-HBc-Bestimmung negativ ausgefallen waren und die Patienten entweder einen 4-fachen (n = 8) oder nach Hepatitis A verdächtiger Exposition einen mindestens 2-fachen Anti-HA-Titeranstieg aufwiesen (n = 10).

b) Hepatitis-B-Patienten

Als Hepatitis B wurden Erkrankungen bezeichnet, die eine passagere HBs-Antigenämie aufwiesen (n = 109) oder bei negativem HBsAG bereits in der frühen Erkrankungsphase Anti-HBc-positiv waren (n = 3).

c) Hepatitis-NonA/NonB-Patienten

Als NonA/NonB-Hepatitiden wurden die Erkrankungen von Patienten bezeichnet, die:

- kein HBsAG,
- kein Anti-HBc und
- entweder keine oder gleichbleibend hohe Anti-HA-Titer aufwiesen. Es handelte sich um 4 Transfusionsempfänger (1 Anti-HA negativ/ 3 Anti-HA positiv mit gleichbleibendem Titer), 4 Personen, die entweder selbst "gefixt" oder Kontakte zu "Fixern" unterhalten hatten (2/2), 3 Patienten, die ärztlich inokulativ behandelt worden waren (3/0), sowie 3 Patienten, bei denen die Expositionsanamnese unergiebig gewesen war (1/2).

4. <u>Absolute Häufigkeiten der Prodromalerscheinungen bei Hepatitis A, B und NonA/NonB</u>

Es wurde für jede Hepatitisart getrennt ermittelt,

wieviele Patienten nach den einzelnen Prodromalerscheinungen befragt worden waren und wieviele dieser Befragten das jeweilige Prodrom aufwiesen. Das Ergebnis wurde in Prozent der Befragten ausgedrückt.

5. Statistische Methoden

Zur statistischen Absicherung (Errechnung der Signifikanzen) auftretender Unterschiede zwischen der Hepatitis A, B und NonA/NonB in Bezug auf die Häufigkeit bestimmter Prodromalerscheinungen wurde FISHER'S Exact Test angewendet (SACHS, 1969).

6. Beziehung zwischen Schweregrad der Lebererkrankung und Ausprägung (Häufigkeit) der Symptome

Um die Frage zu klären, ob eine Beziehung zwischen dem Grade der Lebererkrankung und der Ausprägung (Häufigkeit) der Symptome bestand, wurden von allen Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes gemessenen Höchstwerte an:

- Gesamtbilirubin,
- Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase,
- alkalischer Phosphatase und
- Thymoltrübungsreaktion

aus den Krankenblättern herausgesucht. Die jeweiligen Laborwerte wurden dann in eine:

- "untere",
- "mittlere" und
- "obere" Gruppe

gedrittelt. Auf diese Weise entstanden 3 gleichstark besetzte Kollektive, wobei sich die Klassengrenzen zufällig ergaben. Für alle Gruppen wurden jetzt getrennt die Häufigkeiten der einzelnen Prodromalerscheinungen in Prozent der Befragten ermittelt und miteinander verglichen.

7. Zeitliches Auftreten der Prodromalerscheinungen

Die einzelnen Prodromalerscheinungen wurden für jede Hepatitisart getrennt auf ihr zeitliches Auftreten hin analysiert. Als zeitliche Bezugspunkte wurden gewählt:

- der Tag der stationären Aufnahme und
- die Dunkelfärbung des Urins.

B. PROSPEKTIVE VERLAUFSBEOBACHTUNGEN

Das Verhalten (Vorhandensein, bzw. Zu- oder Abnahme der Intensität) der Beschwerden n a c h der Krankenhausaufnahme wurde weiterbeobachtet und in Erfahrung gebracht, ob möglicherweise Korrelationen zu einzelnen laborchemischen Veränderungen bestehen.

1. Anamneseerhebung

Die Anamnesen dieser Studie wurden an Hand des in Abb. 1 dargestellten Fragebogens erhoben, wobei dieser durch die Punkte Geschmacksveränderungen, Schwindel und Kopfschmerzen erweitert wurde.

2. Dauer der Beschwerden während des Krankenhausaufenthaltes

Die Dauer der Beschwerden wurde durch regelmäßiges Befragen der Patienten (in 2 - 3-tägigen Abständen) festgestellt und auf dem Anamnesefragebogen (Abb. 1) vermerkt.

3. Laborchemische Parameter

Parallel zur Befragung wurde 2 - 3mal pro Woche den Patienten Blut entnommen und auf folgende laborchemischen Parameter untersucht:

- Glutamat-Oxalat-Transaminase (U/L)
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase (U/L)

- γ-Glutamyl-Transpeptitase (U/L)
- Alkalische Phosphatase (U/L)
(hierbei wurden optimierte Testmethoden angewand)
- Lipase (I.E.)
- Bilirubin (gesamt und direkt reagierend; mg%)
- Thymol (M.L.E.)
- Eisen (µg%)
- Kupfer (µg%)
- Thrombocyten (pro mm^3)
- Prothrombinzeit (nach Quick; %)
- Faktor V (%)

					Beginn vor ? Tagen
Übelkeit, Brechreiz ?	ja		nein		
Erbrechen ?	ja		nein		
Inappetenz ?	ja		nein		
Müdigkeit, Abgeschlagenheit ?	ja		nein		
Fieber ? wie hoch ?	ja		nein		
Druckgefühl im re. Oberbauch ?	ja		nein		
Stuhlunregelmäßigkeiten ? (z.B. Durchfälle, Obstipation)	ja		nein		
Gelenkschmerzen ? wo ? welcher Art ?	ja		nein		
Muskelschmerzen ? wo ? welcher Art ?	ja		nein		
Rash - Phänomen ?	ja		nein		
Dunkler Urin ?	ja		nein		
Heller Stuhl ?	ja		nein		
Konjunktivalikterus ?	ja		nein		
Juckreiz ?	ja		nein		
Sonstige Beschwerden* ? welcher Art ?	ja		nein		

*Unter diesem Punkt wurden alle vom Patienten spontan angegebenen, zusätzlichen Beschwerden vermerkt.

Abbildung 1: Halbstandardisierter Anamnesefragebogen

III. E R G E B N I S S E

A. ANAMNESTISCHE HÄUFIGKEITEN DER PRODROMALERSCHEINUNGEN UND KRANKHEITSZEICHEN

In die Auswertung wurden nur die anamnestischen Angaben i k t e r i s c h e r Patienten (18 Hepatitis-A-, 112 Hepatitis-B-, 14 Hepatitis-NonA/NonB-Patienten) einbezogen; auf eine statistische Gegenüberstellung der anikterischen Patienten wurde wegen der geringen Fallzahl (3 Hepatitis-A-, 3 Hepatitis-B- und 4 Hepatitis-NonA/ /NonB-Patienten) verzichtet. Die Tabelle 1 gibt in vergleichender Gegenüberstellung die Häufigkeiten der einzelnen Beschwerden bei Hepatitis A, B und NonA/NonB wieder.

Am häufigsten und in allen drei Hepatitis-Patientengruppen nahezu gleichstark besetzt waren die Angaben über das Auftreten früher Krankheitszeichen (K o n j u n k t i v a l i k t e r u s , d u n k l e r U r i n); hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß in die Gegenüberstellung lediglich ikterische Patienten einbezogen wurden.

Ein h e l l e r S t u h l wurde von den Hepatitis-A--Patienten häufiger (72%) als von den Hepatitis-B- (58%) und den Hepatitis-NonA/NonB-Patienten (46%) angegeben.

Von den S t u h l u n r e g e l m ä ß i g k e i t e n waren die Durchfälle bei Hepatitis-A-Patienten (24%) häufiger zu eruieren als bei Hepatitis-NonA/NonB-Patienten (0%), während bei letzteren häufiger Obstipationen vorhanden gewesen waren (21% gegenüber 6% bei der Hepatitis A). Die Hepatitis B nahm für beide eine Mittelstellung ein (Durchfälle 16%, Obstipation 9%).

Tabelle 1: Anamnestisch erhobene Häufigkeiten von Prodromalerscheinungen und frühen Krankheitszeichen bei ikterischer Virushepatitis, nach Hepatitis A (n = 18), B (n = 112) und NonA/NonB (n = 14) getrennt.

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis NonA/NonB		
Prodromalerscheinungen:	Anzahl der Befragten	davon positive Angaben	Häufigkeiten in %	Anzahl der Befragten	davon positive Angaben	Häufigkeiten in %	Anzahl der Befragten	davon positive Angaben	Häufigkeiten in %
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	18	16	89	111	88	79	13	9	69
Inappetenz	18	16	89	111	76	68	14	9	64
Übelkeit, Brechreiz	18	15	83	112	70	62	13	10	77
Erbrechen	18	13	72	112	50	45	13	7	54
Druckgefühl im rechten Oberbauch	17	9	53	111	60	54	14	10	71
Fieber	17	9	53	110	23	21	14	2	14
Gelenkschmerzen	18	5	28	112	38	34	14	5	36
Muskelschmerzen	18	4	22	112	9	8	14	1	7
Kopfschmerzen	18	5	28	112	5	4	14	0	0
Durchfälle	17	4	24	108	17	16	14	0	0
Obstipation	17	1	6	108	10	9	14	3	21
Juckreiz	10	2	20	111	36	32	14	3	21
Schwindel	18	0	0	112	3	3	14	0	0
Geschmacksveränderungen	18	0	0	112	2	2	14	1	7
Rash - - Phänomen	16	0	0	111	15	14	13	3	23
Krankheitszeichen:									
Konjunktivalikterus	18	18	100	112	112	100	14	14	100
Dunkler Urin	18	18	100	112	107	96	13	13	100
Heller Stuhl	18	13	72	112	65	58	13	6	46

In allen drei Hepatitiskollektiven gehörten Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit, Inappetenz und Übelkeit bzw. Brechreiz zu den häufigsten Erscheinungen, wobei diese Beschwerden bei den Hepatitis-A-Patienten prozentual am häufigsten zu erheben waren.

Zur Inappetenz waren von einigen Hepatitis-Patienten (alle Hepatitis B) spontan detailiertere Angaben gemacht worden: Abneigung gegen Wurst (n = 2), Fleisch (n = 2), Zigaretten (n = 1).

Bei der Hepatitis A waren an auffälligen Erscheinungen insbesondere Fieber und Kopfschmerzen zu nennen; der Unterschied in der Häufigkeit dieser Beschwerden war gegenüber der Hepatitis B und der Hepatitis NonA/NonB bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p = 0,026 bzw. p = 0,043 statistisch signifikant.

Die gemessenen Körpertemperaturen bewegten sich bei der Hepatitis A zwischen 38°C und 41°C (Median: 39°C) und lagen damit deutlich höher als bei der Hepatitis B (37,1 - - 39,1°C; Median: 38°C). Von den Hepatitis-NonA/NonB--Patienten hatten nur zwei erhöhte Temperaturen gehabt; die eine betrug 37,9°C, dem anderen Patienten war die gemessene Temperatur nicht mehr erinnerlich.

Von den Patienten, die anamnestisch kein Fieber angegeben hatten, hatten bei der Hepatitis A 2 von 8, bei der Hepatitis NonA/NonB 3 von 12, bei der Hepatitis B aber nur 7 von 87 eine Temperaturmessung vorgenommen.

Gelenk- oder Gliederschmerzen waren von allen drei Hepatitis-Patientengruppen etwa gleichhäufig angegeben worden (Hepatitis A 28%, Hepatitis B 34%, Hepatitis NonA/NonB 36%).

Bei den 5 Hepatitis-A-Patienten handelte es sich dabei um mehr diffuse Kreuz- (n = 1) bzw. Rückenschmerzen (n = 1), " Knochenschmerzen " (n = 1), Schmerzen in den Armen (n = 1) und Beinen (n = 2) sowie im Becken (n = 1) und den Füßen (n = 1).

Bei den Hepatitis-B-Patienten waren die Beschwerden mehr auf bestimmte Gelenke lokalisiert. Von den 38 Patienten hatten 19 Schmerzen im Bereich der großen Gelenke angegeben: Schulter (n = 6), Ellbogen (n = 4), Handgelenk (n = 5), Hüfte (n = 3), Kniee (n = 11),

Fußgelenke (n = 3). 11 dieser 19 Patienten hatten Schmerzen in nur einem, drei in zwei und 5 in 3 Gelenkregionen verspürt. Die k l e i n e n G e l e n k e waren bei 7 Patienten betroffen gewesen: Fingergelenke (n = 6), Zehengelenke (n = 1). 10 Patienten hatten über Kreuzschmerzen geklagt, 6 über Schmerzen in der Halswirbelsäule. Mehr diffusere " Gliederschmerzen " in den Armen und Beinen hatten 7 bzw. 1 Patient angegeben. Von 5 Patienten waren keine näheren Angaben über die Schmerzlokalisation gemacht worden.

Bei den 5 Hepatitis-NonA/NonB-Patienten verteilten sich die Beschwerden ähnlich wie bei der Hepatitis A auf die Beingelenke (n = 1), Handgelenke (n = 1), Schultern (n = 1), Nacken (n = 1), Rücken (n = 1) bzw. das Kreuz (n = 1).

Kombiniert traten Fieber, Kopfschmerzen und Myalgien bei 2 der 18 A-Hepatitiker (11,11%), 1 von 112 B-Hepatitikern (0,89%) und keinem der 14 NonA/NonB-Hepatitiker auf.

Ein R a s h - P h ä n o m e n war lediglich von den Hepatitis-B- (n = 15) und -NonA/NonB-Patienten (n = 3) bemerkt worden, nicht dagegen von Hepatitis-A-Patienten.

Von den 15 Hepatitis-B-Patienten handelte es sich bei vieren um urticarielle und bei je einem um erythematöse bzw. petechiale Hauterscheinungen; von den restlichen Patienten lagen keine detailierteren Angaben über die Hauterscheinungen vor.

Von den 3 Hepatitis-NonA/NonB-Patienten hatten zwei ein urticarielles Exanthem beobachtet.

Ein D r u c k g e f ü h l oder Mißempfindungen im Oberbauch wurden von allen drei Hepatitis-Patientengruppen in annähernd gleicher Häufigkeit beschrieben.

Die im rechten Oberbauch lokalisierten Beschwerden wurden von den Hepatitis-B-Patienten näher beschrieben: " Magenbeschwerden " (n = 1), Blähungen (n = 2), Völlegefühl (n = 1), Brennen (n = 2), Ziehen und Drücken (n = 2), Oberbauchkrämpfe (n = 1) und Druckempfindungen (n = 1).

Bei den Hepatitis-A- und -NonA/NonB-Patienten waren hierzu keine näheren Angaben vermerkt.

Über die Lokalisation des J u c k r e i z e s , der bei 20% der A, 32% der B und 21% der NonA/NonB-Patienten auf-

getreten war, waren die Angaben meist sehr vage (Nakken, Arme, Stamm und Beine).

An s e l t e n e r e n B e s c h w e r d e n sind zu erwähnen:

- bei der Hepatitis A: Kreislaufbeschwerden (n = 1) und Druck hinter den Augen (n = 1),
- bei der Hepatitis B: Durst (n = 1), Gewichtsverlust (n = 1), geschwollene Hände, Knöchel und Lidödeme (n = 1), Hitzewallungen (n = 1), Ausfluß (n = 1),
- bei der Hepatitis NonA/NonB: süßer Geschmack (n = 1) und allgemeine Überempfindlichkeit (n = 1).

B. HÄUFIGKEIT DER PRODROMALERSCHEINUNGEN UND KRANKHEITSZEICHEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG

Als Bemessungskriterien für den Schweregrad der Erkrankung wurden die höchsten, während des Krankenhausaufenthaltes gemessenen Werte des Gesamtbilirubins, der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), der alkalischen Phophatase und des Thymoltrübungstestes gewertet (nähere Angaben siehe Methodik, Seite 7).

Die Tabellen 2, 3, 4 und 5 geben das Verhalten der absoluten bzw. relativen Häufigkeiten der Prodromalerscheinungen bei steigenden Werten des Gesamtbilirubins, der SGPT, der alkalischen Phophatase und des Thymoltrübungstestes für die Hepatitis B wieder.

Für die Hepatitis A und - NonA/NonB sind die gleichen Tabellen erstellt worden. Durch die geringe Anzahl der Patienten der beiden Kollektive wurden die Besetzungen der einzelnen Klassen so klein (Hepatitis A: 4 - 5, Hepatitis NonA/NonB: 5 Patienten pro Unterteilungsklasse), daß auf eine Wiedergabe dieser Tabellen wegen der geringen Aussagekraft verzichtet wird.

Aus den Tabellen 2 - 5 sind folgende Punkte hervorzuhe-

Tabelle 2: Verhalten der Prodromalerscheinungen und Krankheitszeichen bei steigenden Werten des Gesamtbilirubins. Es wurden 103 Patienten (der 112 ikterischen Hepatitis-B-Patienten aus Tabelle 1 - bei 9 waren die Werte nicht verfügbar) ausgewertet.

Prodromal-erscheinungen:	Klasse I[1] n = 34		Klasse II n = 34		Klasse III n = 35		T[3]
	absolut	relativ[2]	absolut	relativ	absolut	relativ	
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	27	79,4	27	79,4	28	80	
Inappetenz	17	50	29	85,3	26	74,2	+
Übelkeit, Brechreiz	23	67,6	24	70,5	22	62,8	
Druckgefühl im rechten Oberbauch	18	52,9	20	58,8	18	51,4	
Erbrechen	19	55,9	17	50	14	40	
Gelenkschmerzen	14	41,2	13	38,2	19	54,2	
Juckreiz	9	26,4	13	38,2	12	34,2	+
Fieber	5	14,7	12	35,2	5	14,2	
Durchfälle	1	2,9	9	26,4	6	17,1	
Rash – Phänomen	3	8,8	8	23,5	4	11,4	
Obstipation	3	8,8	3	8,8	3	8,5	
Muskelschmerzen	1	2,9	4	11,7	4	11,4	+
Kopfschmerzen	4	11,4	0	0	1	2,8	
Schwindel	3	8,8	0	0	0	0	
Geschmacksveränderungen	0	0	1	2,9	1	2,8	
Krankheitszeichen:							
Konjunktivalikterus	34	100	34	100	35	100	
Dunkler Urin	31	91,2	32	94,2	35	100	+
Heller Stuhl	17	50	20	58	25	71,4	+

1) Klassengrenzen: Klasse I : 0,5 - 7,5 mg%
Klasse II : 7,6 - 13,0 mg%
Klasse III : 14,3 - 35,6 mg%

2) absolut, d.h. absolute Häufigkeit innerhalb der Klasse
relativ, d.h. relativ zur Gesamtzahl der Patienten innerhalb der Klasse (%)

3) T: + Tendenzen der Häufigkeiten der 3 Klassen

Tabelle 3: Verhalten der Prodromalerscheinungen und Krankheitszeichen bei steigenden Werten der Serum-Gluatamat--Pyruvat-Transaminase. Es wurden 104 Patienten (der 112 ikterischen Hepatitis-B-Patienten aus Tabelle 1 - - bei 8 Patienten waren die Werte nicht verfügbar) ausgewertet.

Prodromal-erscheinungen:	Klasse I[1] n = 34		Klasse II n = 35		Klasse III n = 35		T[3]
	absolut	relativ[2]	absolut	relativ	absolut	relativ	
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	23	66,7	29	82,4	31	88,2	+
Inappetenz	16	45,5	26	73,5	31	88,2	+
Übelkeit, Brechreiz	20	57,6	22	61,8	27	76,5	+
Druckgefühl im rechten Oberbauch	16	48,5	20	55,9	21	61,8	+
Erbrechen	16	48,5	14	38,2	20	55,9	
Gelenkschmerzen	14	39,4	17	50	15	44,1	
Juckreiz	8	24,2	12	32,4	14	41,2	+
Fieber	6	18,2	9	26,5	7	20,6	
Durchfälle	6	18,2	6	17,6	4	11,8	
Rash - Phänomen	2	6,1	4	11,8	9	26,5	+
Obstipation	5	12,1	0	0	4	11,8	
Muskelschmerzen	2	6,1	3	8,8	4	11,8	+
Kopfschmerzen	3	9,1	1	2,9	1	2,9	
Schwindel	2	6,1	1	2,9	0	0	
Geschmacksveränderungen	1	3	0	0	1	2,9	
Krankheitszeichen:							
Konjunktivalikterus	34	100	35	100	35	100	
Dunkler Urin	31	90,1	34	97,1	34	97,1	
Heller Stuhl	18	54,5	24	67,6	22	64,7	

1) Klassengrenzen: Klasse I : 8 - 756 U/L
Klasse II : 757 - 1200 U/L
Klasse III : 1201 - 3800 U/L

2) absolut, d.h. absolute Häufigkeit innerhalb der Klasse
relativ, d.h. relativ zur Gesamtzahl der Patienten innerhalb der Klasse (%)

3) T: + Tendenzen der Häufigkeiten der 3 Klassen

Tabelle 4: Verhalten der Prodromalerscheinungen und Krankheitszeichen bei steigenden Werten des Thymoltrübungstestes. Es wurden 100 Patienten (der 112 ikterischen Hepatitis-B-Patienten aus Tabelle 1 - bei 12 Patienten waren die Werte nicht verfügbar) ausgewertet.

Prodromal-erscheinungen:	Klasse I[1] n = 34		Klasse II n = 33		Klasse III n = 33		T[3]
	absolut	relativ[2]	absolut	relativ	absolut	relativ	
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	27	79,4	27	81,8	25	75,6	
Inappetenz	26	76,4	25	75,6	21	63,6	
Übelkeit, Brechreiz	25	73,5	22	66,7	21	63,6	
Druckgefühl im rechten Oberbauch	16	47	21	63,6	18	54,5	
Erbrechen	15	44,1	14	42,4	20	60,6	
Gelenkschmerzen	12	35,3	17	51,5	14	42,4	
Juckreiz	17	50	9	27,3	8	24,2	
Fieber	3	8,8	10	30,3	9	27,3	
Durchfälle	9	26,4	4	12,1	3	9,1	
Rash - Phänomen	3	8,8	6	18,2	6	18,2	
Obstipation	2	5,9	4	12,1	3	9,1	
Muskelschmerzen	4	11,8	2	6,1	2	6,1	
Kopfschmerzen	2	5,9	1	3	2	6,1	
Schwindel	1	2,9	1	3	1	3	
Geschmacksveränderungen	0	0	0	0	2	6,1	
Krankheitszeichen:							
Konjunktivalikterus	34	100	33	100	33	100	
Dunkler Urin	30	88,2	32	96,9	33	100	+
Heller Stuhl	24	70,6	15	45,5	21	63,6	

1) Klassengrenzen: Klasse I : 0,6 - 5,3 M.L.E. (Mac Lagan-Einheiten)
Klasse II : 5,4 - 10,4 M.L.E.
Klasse III : 10,5 - 23,2 M.L.E.

2) absolut, d.h. absolute Häufigkeit innerhalb der Klasse
relativ, d.h. relativ zur Gesamtzahl der Patienten innerhalb der Klasse (%)

3) T: + Tendenzen der Häufigkeiten der 3 Klassen

Tabelle 5: Verhalten der Prodromalerscheinungen und Krankheitszeichen bei steigenden Werten der alkalischen Phosphatase. Es wurden 104 Patienten (der 112 ikterischen Hepatitis-B-Patienten aus Tabelle 1 - bei 8 Patienten waren die Werte nicht verfügbar) ausgewertet.

Prodromalerscheinungen:	Klasse I[1] n = 35		Klasse II n = 34		Klasse III n = 35		T[3]
	absolut	relativ[2]	absolut	relativ	absolut	relativ	
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	28	80	27	79,4	28	80	
Inappetenz	25	71,4	23	67,6	25	71,4	
Übelkeit, Brechreiz	24	68,6	23	67,6	22	62,8	
Druckgefühl im rechten Oberbauch	20	57,1	20	58,8	17	48,6	
Erbrechen	18	51,4	19	55,9	13	37,1	
Gelenkschmerzen	17	48,6	9	26,5	20	57,1	
Juckreiz	16	45,7	9	26,5	9	25,7	-
Fieber	6	17,1	9	26,5	7	20	
Durchfälle	7	20	5	14,7	4	11,4	
Rash - Phänomen	8	22,8	4	11,8	3	8,6	
Obstipation	2	5,7	6	17,6	1	2,9	
Muskelschmerzen	2	5,7	3	8,8	4	11,4	
Kopfschmerzen	0	0	2	5,9	3	8,6	+
Schwindel	1	2,9	2	5,9	0	0	
Geschmacksveränderungen	0	0	0	0	2	5,7	
Krankheitszeichen:							
Konjunktivalikterus	35	100	34	100	35	100	
Dunkler Urin	34	97,1	31	91,1	34	97,1	
Heller Stuhl	24	68,6	22	64,7	17	48,6	-

1) Klassengrenzen: Klasse I : 160 - 400 U/L
Klasse II : 401 - 540 U/L
Klasse III : 541 - 1650 U/L

2) absolut, d.h. absolute Häufigkeit innerhalb der Klasse
relativ, d.h. relativ zur Gesamtzahl der Patienten innerhalb der Klasse (%)

3) T: + und - Tendenzen der Häufigkeiten der 3 Klassen

ben:

(1) Die häufigkeitsmäßigen Angaben über die Dunkelfärbung des Urins bzw. Hellverfärbung des Stuhls, nehmen mit steigenden Gesamtbilirubinwerten zu.

(2) Es besteht eine deutlich positive Korrelation zwischen der Durchfallhäufigkeit und den Bilirubinwerten.

(3) Die Häufigkeitsangaben von Inappetenz, Übelkeit bzw. Brechreiz sowie des Kash - Phänomens korrelieren mit steigenden SGPT - Werten.

(4) Zwischen den Häufigkeiten der Prodromal- und Erkrankungszeichen und der Höhe der Werte des Thymoltrübungstestes bzw. der alkalischen Phosphatase läßt sich keine Beziehung erkennen.

C. ZEITLICHES AUFTRETEN DER PRODROMALERSCHEINUNGEN

Das Auftreten der Prodromalerscheinungen und frühen Krankheitszeichen bei Hepatitis A, B und NonA/NonB in zeitlichem Bezug zur Krankenhausaufnahme bzw. zur Dunkelfärbung des Urins ist in den Abbildungen 2 a - c bzw. 3 a - - c (siehe Seiten 24 u. 25) wiedergegeben.

Das Prodromalstadium begann, betrachtet man Patientenkollektive:

- Bei der Hepatitis A mit F i e b e r , Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit, Inappetenz, denen nach drei bzw. vier Tagen die ersten Krankheitszeichen, dunkler Urin bzw. Konjunktivalikterus folgten (siehe Abb. 2a, 3a Seite 24 bzw. 26) und dauerten, wertet man als Erkrankungsbeginn die Krankenhausaufnahme (Abb. 2a Seite 24) bzw. die Dunkelfärbung des Urins (Abb. 3a Seite 26), 25 (Mediane 8) bzw. 11 (Mediane 1) Tage.
- Bei der Hepatitis B mit G e l e n k b e s c h w e r -

d e n und um 3 - 5 Tage verzögert Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit, Inappetenz, denen nach 7 - 10 Tagen dunkler Urin bzw. Konjunktivalikterus folgten (siehe Abb. 2b, 3b Seite 24 bzw. 26); es erstreckt sich, abhängig von der Wahl des Erkrankungsbeginns über 90 (Mediane 14, siehe Abb. 2b Seite 24) bzw. 79 (Mediane 4, siehe Abb. 3b Seite 26) Tage.

- bei der Hepatitis NonA/NonB, bezogen auf die Krankenhausaufnahme, mit der Hellverfärbung des Stuhls und - um einige Tage verzögert - mit der Dunkelfärbung des Urins, denen nach 7 bzw. 6 Tagen der Konjunktivalikterus folgte (siehe Abb. 2c Seite 25); wählt man als Bezugspunkt die Dunkelfärbung des Urins (siehe Abb. 3c Seite 27) so begann es mit Allgemeinbeschwerden, wie Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit, Inappetenz und der Dunkelfärbung des Urins, denen nach 2 bzw. 3 Tagen heller Stuhl bzw. Konjunktivalikterus folgten. Es dauerte zwischen 25 (Mediane 8 - Krankenhausaufnahme) und 19 (Mediane 1 - dunkler Urin) Tagen.

Die Dunkelfärbung des Urins setzte im Mittel 3 Tage (1 - - 6 Tage) vor Beginn des Konjunktivalikterus ein. Auf die Wiedergabe der Kurven, die das zeitliche Auftreten der Prodromalerscheinungen in Bezug auf den Konjunktivalikterus (als Markierung des Erkrankungsbeginns) darstellen wird an dieser Stelle verzichtet, da sie den in Abb. 2 a - c wiedergegebenen ähnlich sind und zeitlich lediglich im Mittel um 3 Tage vorgeschoben sind.

D. PROSPEKTIVE VERLAUFSBEOBACHTUNGEN

Insgesamt wurden 2 Hepatitis-A-, 6 Hepatitis-B- und 2 Hepatitis-NonA/NonB-Patienten unter Dokumentierung der in der Methodik (siehe Seite 8) erwähnten laborchemischen Parameter prospektiv auf das A n d a u e r n i h r e r B e s c h w e r d e n hin untersucht. Die Abbildungen 4 - 6 (siehe Seite 28 - 30) geben einige lückenlos dokumentierte Verläufe wieder.

Eine Korrelation bestimmter Beschwerden zu bestimmten laborchemischen Parametern war bei der Durchsicht der Befunde nicht ersichtlich; auf eine tabellarische Zusammenfassung wird wegen der kleinen Fallzahl an dieser Stelle verzichtet.

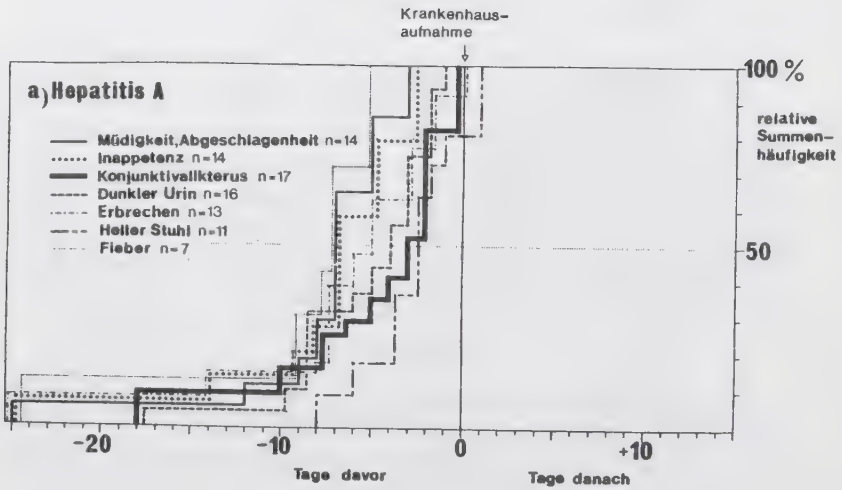
Am längsten waren die Krankheitszeichen (Konjunktivalikterus, dunkler Urin) nachweisbar; von den subjektiven Beschwerden hielten am längsten Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit und Juckreiz an (siehe Tabelle 6 Seite 23). Am frühesten verschwanden Erbrechen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit bzw. Brechreiz, wogegen sich heller Stuhl, Inappetenz und ein Druckgefühl im rechten Oberbauch etwa in der Mitte bewegten.

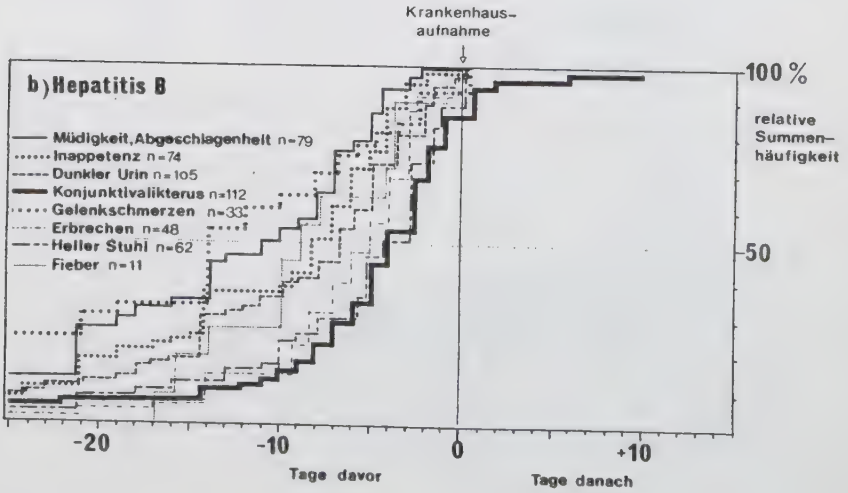
Zeitlich ging bei 9 von 10 Fällen die Dunkelfärbung des Urins der Hellverfärbung des Stuhls und diese dem Auftreten des Konjunktivalikterus voraus; in 8 von 10 Fällen verschwanden die frühen Krankheitszeichen in der Reihenfolge: heller Stuhl - dunkler Urin - Konjunktivalikterus bzw. dunkler Urin - Konjunktivalikterus, wenn keine Hellverfärbung des Stuhls aufgetreten war.

Tabelle 6: Dauer der Beschwerden bei Hepatitis A, B und NonA/NonB

Prodromal-erscheinungen:		positive Angaben	Median in Tagen	Schwankungsbreite in Tagen
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	a:	2	-	12, 17
	b:	6	42,5	21 - 59
	c:	2	-	28, 25
Inappetenz	a:	2	-	15, 18
	b:	6	20	7 - 43
	c:	1	-	22
Übelkeit, Brechreiz	a:	2	-	1, 5
	b:	6	14	6 - 15
	c:	2	-	19, 68
Erbrechen	a:	1	-	1
	b:	6	4	1 - 9
	c:	0	-	-
Druckgefühl im rechten Oberbauch	a:	1	-	29
	b:	6	25	5 - 38
	c:	1	-	8
Gelenkschmerzen	a:	1	-	15
	b:	3	9	4, 9, 32
	c:	1	-	4
Muskelschmerzen	a:	1	-	22
	b:	3	9	4, 9, 19
	c:	1	-	7
Juckreiz	a:	1	-	52
	b:	4	42	17 - 59
	c:	1	-	7
Krankheits-zeichen:				
Konjunktival-ikterus	a:	2	-	24, 42
	b:	6	32,5	8 - 49
	c:	2	-	27, 39
Dunkler Urin	a:	2	-	19, 29
	b:	6	26,5	9 - 51
	c:	2	-	28, 32
Heller Stuhl	a:	2	-	10, 17
	b:	4	13,5	9 - 29
	c:	1	-	2

a: Hepatitis-A-Patienten (n = 2)
b: Hepatitis-B-Patienten (n = 6)
c: Hepatitis-NonA/NonB-Patienten (n = 2)


Krankenhaus-
aufnahme
a) Hepatitis A
Müdigkeit, Abgeschlagenheit n=14
Inappetenz n=14
Konjunktivalikterus n=17
Dunkler Urin n=16
Erbrechen n=13
Heller Stuhl n=11
Fieber n=7
100 %
relative
Summen-
häufigkeit
50
-20
-10
0
+10
Tage davor
Tage danach


Krankenhaus-
aufnahme
b) Hepatitis B
Müdigkeit, Abgeschlagenheit n=79
Inappetenz n=74
Dunkler Urin n=105
Konjunktivalikterus n=112
Gelenkschmerzen n=33
Erbrechen n=48
Heller Stuhl n=62
Fieber n=11
100 %
relative
Summen-
häufigkeit
50
-20
-10
0
+10
Tage davor
Tage danach

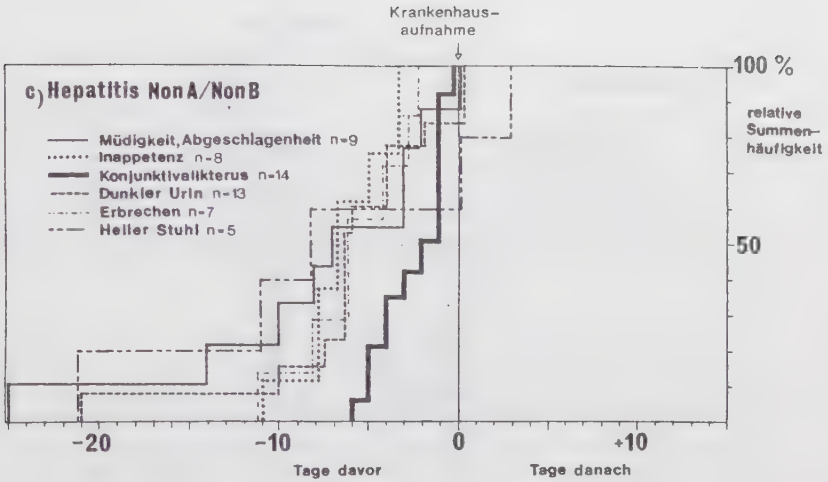
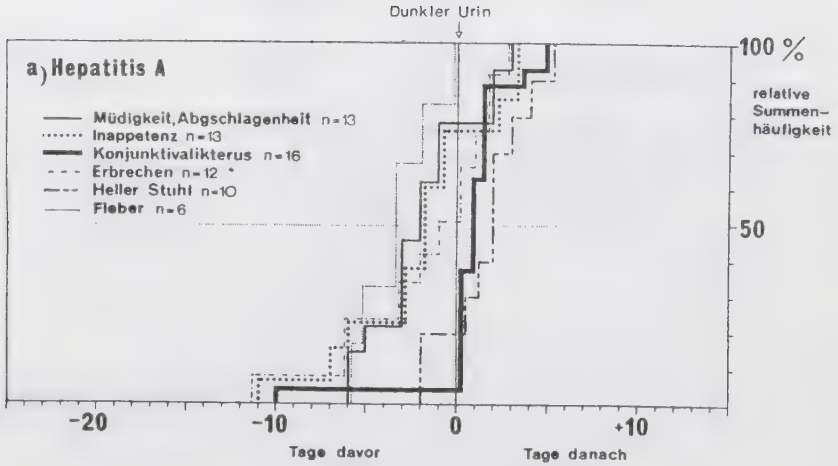
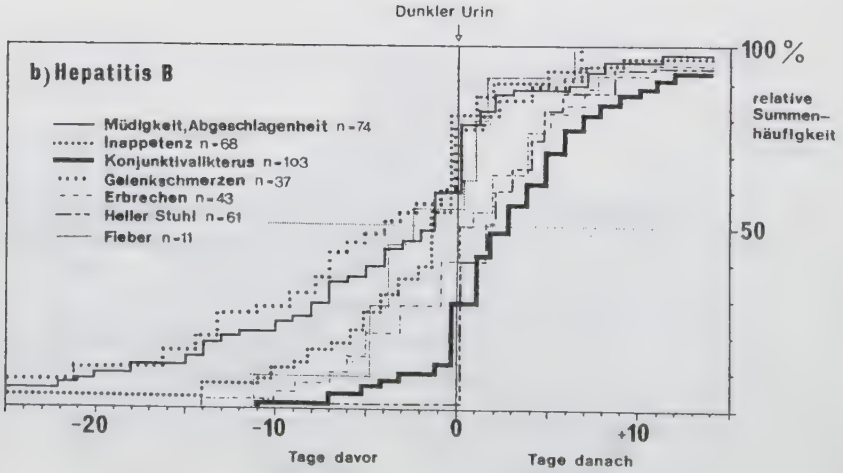


Abbildung 2: Kumulative Darstellung des Auftretens der Prodromi und frühen Krankheitszeichen bei Hepatitis-A- (a), -B- (b) und -NonA/NonB-Patienten (c) in zeitlichem Bezug zur stationären Krankenhausaufnahme (Tag 0).


Dunkler Urin
a) Hepatitis A
Müdigkeit, Abgeschlagenheit n=13
Inappetenz n=13
Konjunktivalikterus n=16
Erbrechen n=12
Heller Stuhl n=10
Fieber n=6
100 %
relative Summen-häufigkeit
50
-20
-10
0
+10
Tage davor
Tage danach


Dunkler Urin
b) Hepatitis B
Müdigkeit, Abgeschlagenheit n=74
Inappetenz n=68
Konjunktivalikterus n=103
Gelenkschmerzen n=37
Erbrechen n=43
Heller Stuhl n=61
Fieber n=11
100 %
relative Summen-häufigkeit
50
-20
-10
0
+10
Tage davor
Tage danach

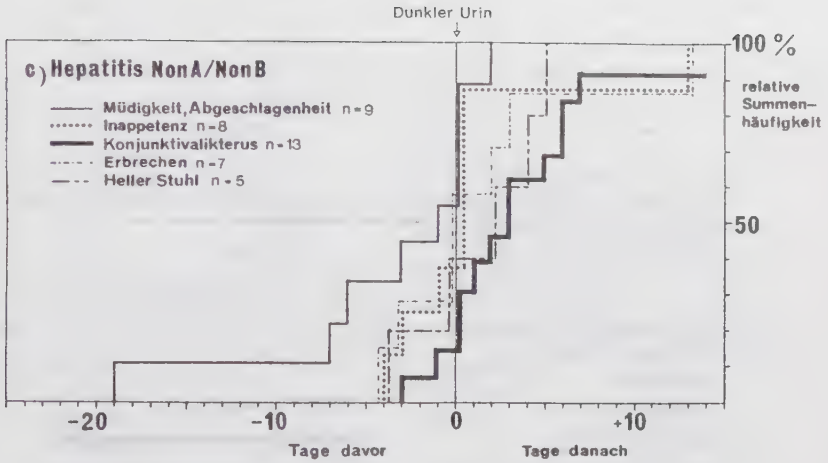


Abbildung 3: Kumulative Darstellung des Auftretens der Prodromi und frühen Krankheitszeichen bei Hepatitis-A- (a), -B- (b) und -NonA/NonB-Patienten (c) in zeitlichem Bezug zur Dunkelfärbung des Urins (Tag 0).

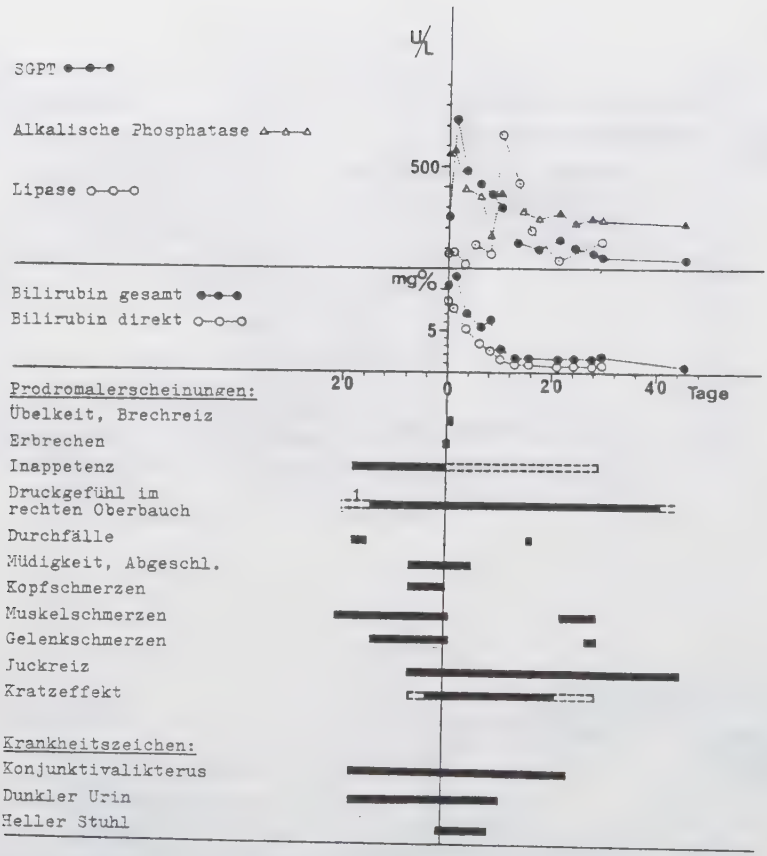


Abb. 4: Dauer der Prodromalerscheinungen und Krankheitszeichen bei einem 18-jährigen Patienten (K.P.) mit akuter H e p a t i t i s **A** und ihre zeitliche Beziehung zum laborchemischen Ablauf der Erkrankung.

Tag 0 = Krankenhausaufnahme

1) seit einem Vierteljahr und ständig bis zur Entlassung vorhanden

=== Abklingphase

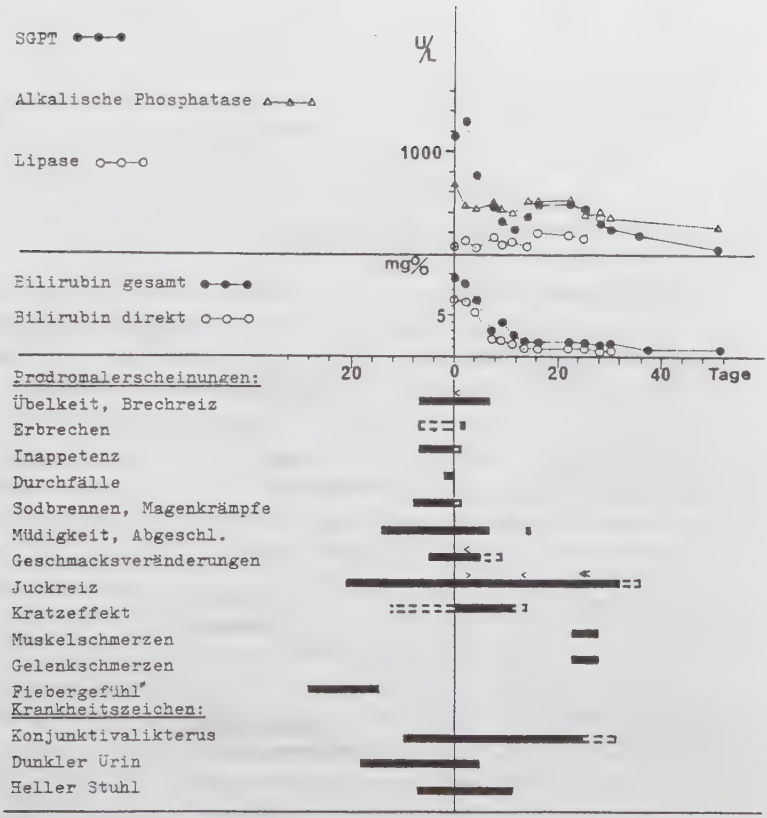


Abb. 5: Dauer der Prodromalerscheinungen und Krankheitszeichen bei einem 22-jährigen Patienten (K.V.) mit akuter H e p a t i t i s **B** und ihre zeitliche Beziehung zum laborchemischen Ablauf der Erkrankung.

Tag 0 = Krankenhausaufnahme

* Temperatur wurde vom Patienten nicht gemessen

> Zunahme

< Abnahme

<< starke Abnahme

=== Abklingphase

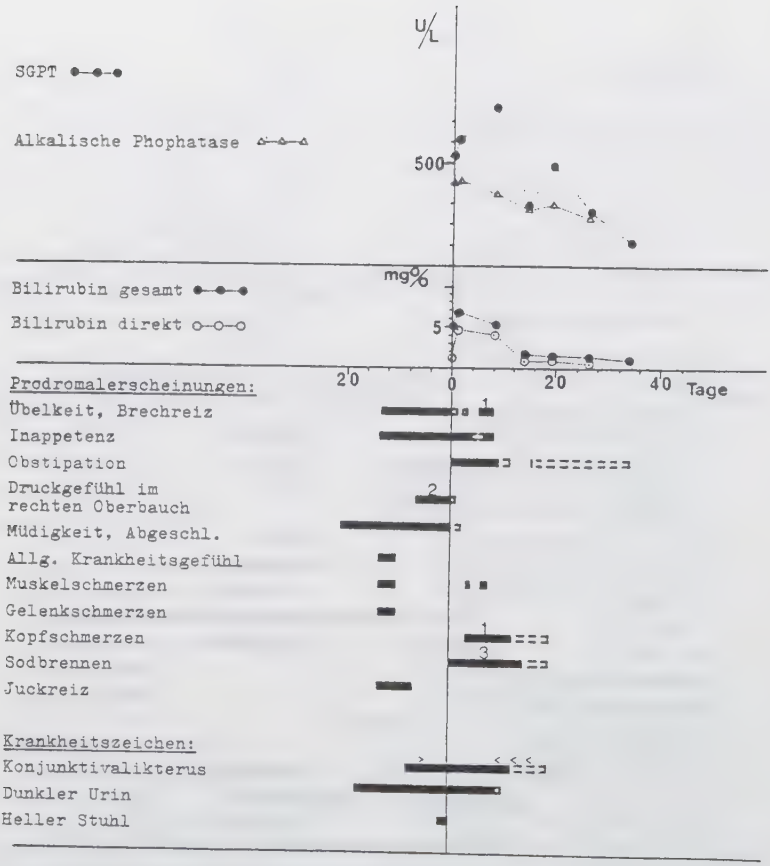


Abb. 6: Dauer der Prodromalerscheinungen und Krankheitszeichen bei einem 40-jährigen Patienten (H.J.) mit akuter H e p a t i t i s **NonA/NonB** und ihre zeitliche Beziehung zum laborchemischen Ablauf der Erkrankung.

Tag 0 = Krankenhausaufnahme

1) v.a. nachmittags
2) Schmerzen im Oberbauch
3) Besserung nach Gabe von Solugastril

> Zunahme
< Abnahme
=== Abklingphase

IV. D I S K U S S I O N

Die Auswertung der anamnestischen Angaben über Prodromal- und Krankheitszeichen zeigt, daß sich die drei Virushepatitiden A, B und NonA/NonB in einer gewissen Symptomatik die u n c h a r a k t e r i s t i s c h e A l l g e m e i n e r s c h e i n u n g e n wie Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit, Inappetenz, Übelkeit bzw. Brechreiz, weniger Erbrechen, umfaßt, häufigkeitsmäßig sehr ähnlich verhalten (siehe Tabelle 1 Seite 12).

Im älteren Schrifttum angegebene, vergleichbare Häufigkeitsangaben liegen für die Hepatitis epidemica (= Hepatitis A) etwas niedriger als bei den eigenen Untersuchungen: so fanden GIERTHMÜHLEN (1943) Erbrechen in einem Viertel der Fälle, BECKMANN und WAGNER (1944) Appetitlosigkeit in 80 (61,5%) und Erbrechen in 74 von 130 Fällen (57%), STUHLFAUTH (1941) bei 50 von 100 untersuchten Patienten (50%) ein- oder mehrmaliges Erbrechen, bei den restlichen nur Appetitlosigkeit oder Übelkeit. In neueren Arbeiten waren die angegebenen Häufigkeiten etwas größer: MOSLEY und GALAMBOS (1969) beobachteten unter 415 ikterischen Hepatitis-A-Patienten Erbrechen in 71%, Übelkeit in 87%, Inappetenz in 90% und Mattigkeit in 91% der Fälle. Während MANCKE und SIEDE (1942) das Erbrechen als " heftig " bezeichneten, beschrieben MOSLEY und GALAMBOS (1969) es als " weder schwer noch protrahiert ".

Die Ursache dieser Beschwerden erblickten MOSLEY und GALAMBOS (1969) in einer röntgenologisch bzw. endoskopisch gesicherten Gastritis und Duodenitis. Auch SIEDE (1971) sah in diesen Beschwerden einen Hinweis für die Beteiligung des Magen-Darm-Traktes. Er schrieb, daß nahezu regelmäßig bemerkenswerte Störungen der Dynamik und des Tonus bei Röntgenuntersuchungen zu finden wären. Im frühikterischen Stadium der akuten Hepatitis bestünde meist

ein hypokinetisch-atonischer Zustand mit langer Verweildauer des Kontrastmittels, wobei die Wand des Bulbus duodeni erheblich erschlafft wäre. Endoskopisch wäre von mehreren Autoren (KNIGHT und COGSWELL, zit. nach SIEDE) eine Gastritis gefunden worden.

Was die Häufigkeit der Prodromi betrifft, so deutet sich bei der H e p a t i t i s A jedoch eine Betonung g r i p p a l e r S y m p t o m e an (Fieber, Kopfschmerzen und Myalgien, siehe Tabelle 1 Seite 12).

Dies steht in guter Übereinstimmung mit den Angaben von MOSLEY und GALAMBOS (1969), die bei ihren 415 ikterischen Patienten mit epidemischer Hepatitis Fieber in 76%, Kopfschmerzen in 70% und Myalgien in 52% der Fälle fanden. Auch im älteren Schrifttum ist bereits immer wieder das fieberhafte Vorstadium der Hepatitis epidemica betont worden: HAHN (1961) beschrieb Fieber bei Kindern in 20 - 30%, GIERTHMÜHLEN (1943) und WIGAND (1950) " in einem Drittel der Fälle ", RUGE (1931) in 35%, von BORMANN (1940) sowie RÜTHER und DORROW (1943) in je 40%, VOGT (1948) in 47%, MEYTHALER (1942) in 50% und STUHLFAUTH (1941) in 75%.

Auch ist bei der Hepatitis A die H ö h e d e s F i e b e r s bemerkenswert: bei den eigenen Untersuchungen bewegten sich die gemessenen Temperaturen zwischen 38°C und 41°C mit einem Median bei 39°C. MOSLEY und GALAMBOS (1969) geben einen Temperaturspielraum zwischen 37,5°C und 38,5°C an, der nur gelegentlich bis auf über 40°C überschritten worden wäre. In den Beobachtungen von STUHLFAUTH (1941) hatten 25 Patienten Temperaturen über 38,5°C, 50 Patienten waren sub- (Temperaturen unter 38,5°C) und 25 Patienten afebril. JACOBI u. Mitarb. (1943) beobachteten Temperaturen bis über 39,5°C, BÜRGER (1943) zwischen 38°C und 39°C, selten bis 40°C, von BORMANN (1940) Temperaturerhöhungen, die selten 38°C bis 38,5°C überstiegen, aber auch 40°C erreichten und ganz fehlen könnten. DIETRICH

(1942) gibt als Höchstwert 39,5°C, MANCKE und SIEDE (1942) 38°C bis 39°C mit vorübergehenden Anstiegen bis 40,5°C und WIGAND (1950) bis 38,5°C an.

Z e i t l i c h zählt die fieberhafte Temperaturerhöhung bei der Hepatitis A nach den eigenen Beobachtungen zu den ersten Prodromalerscheinungen (siehe Abb. 3a Seite 26). Auch die Latenz, mit der das Auftreten des Ikterus dem Fieberanstieg folgt (im Mittel 4 Tage), stimmt mit den Angaben von JACOBI u. Mitarb. (1943) (5 - 6 Tage Latenz) überein. Ein erneuter Fieberanstieg beim Auftreten des Ikterus - vergleichbar etwa dem biphasischen Verlauf (sogenannter Dromedartyp) bei der Poliomyelitis - wie ihn JACOBI u. Mitarb. (1943) gelegentlich beobachten konnten, war im eigenen Patientenkollektiv von keinem angegeben worden. Nach STUHLFAUTH (1941) setzten die Temperaturen 4 - 8 Tage, in einigen Fällen bis 12 Tage vor dem Auftreten der Gelbsucht ein und dauerten meist 4 - 6 Tage.

Das Temperaturverhalten der Hepatitis B wich in den eigenen Beobachtungen von dem der Hepatitis A deutlich ab und zwar in verschiedener Hinsicht:

1. war die Häufigkeit, mit der fieberhafte Temperaturen bemerkt worden waren wesentlich geringer (21%) gegenüber 53% bei der Hepatitis A,
2. waren die gemessenen Temperaturen sowohl im Median (38°C) wie auch im Schwankungsbereich (37,1°C - 39,1°C) niedriger (Median bei der Hepatitis A: 39°C, Schwankungsbereich: 38°C - 41°C) und
3. stand das Fieber nicht am Beginn der Prodromalphase sondern in deren Mitte (siehe Abb. 3b Seite 26).

Auch CAPPS und CINCINATI (1947) haben Fieber bei der"homologen Serumhepatitis" (= Hepatitis B) nur"sehr selten" beobachtet.

K o p f s c h m e r z e n waren von den eigenen Hepatitis-A-Patienten wesentlich seltener (28%) angegeben worden als von den von MOSLEY und GALAMBOS (1969) und JACOBI u. Mitarb. (1943) explorierten (70% bzw. 60%), aber dennoch häufiger als von den Hepatitis-B-Patienten (4%).

Bei der H e p a t i t i s B hingegen dominieren in der Prodromalphase Symptome, die an die sogenannte " Serumkrankheit " (Heilmeyer 1961) erinnern: z.B. das Kash - - Phänomen, das von 14% der Hepatitis-B-, aber keinem der Hepatitis-A-Patienten angegeben worden war und etwas weniger ausgeprägt die Gelenkbeschwerden (34%), über die immerhin noch 28% der Hepatitis-A-Patienten geklagt hatten.

Dies bedeutet nicht, daß bei der Hepatitis A Hauterscheinungen nicht vorkommen könnten. So haben z.B. JACOBI u. Mitarb. (1943) bei 12 ihrer Patienten (2%) unmittelbar nach der " Entlausung " urticarielle Exantheme gefunden; es ist zu diskutieren, aus dem Literaturzitat jedoch nicht weiter zu klären, ob diese Hauterscheinungen mit der Hepatitis oder mit der Verlausung in ursächlichem Zusammenhang standen. GUTZEIT (1942) berichtet über " seltene " BÜRGER (1943) über " meist " auftretende morbilliforme, urticarielle, varicellenähnliche oder scarlatiniforme Exantheme am Ende des präikterischen Stadiums, wo auch von BORMANN (1940) " flüchtige Exantheme " beobachtete. DOHMEN (1941) fand unter 55 Patienten 3mal (5%) ein urticarielles und einmal ein morbilliformes, juckendes Exanthem, GIERTHMÜHLEN (1943) unter 200 Patienten nur einmal (0,5%) rubeolaartige Hauterscheinungen. Auch MOSLEY und GALAMBOS (1969) beschreiben vorübergehende, vorwiegend maculöse, seltener papulöse Hauterscheinungen; urticarielle Effloreszensen bezeichnen sie als"ungewöhnlich". Das steht in guter Übereinstimmung mit den eigenen Beobachtungen, in denen eine Urticaria bei keinem der Hepatitis

-A-Patienten aufgetreten war.

MARTINI (1950) setzt als bekannt voraus, daß das Generalisationsstadium der homologen Serumhepatitis in Einzelfällen mit Hautausschlägen einhergeht und fand selbst bei 13 von 103 Patienten (13%) ein hämorrhagisches Exanthem. HAYMANN (1945) sah in dem häufigeren Auftreten von Erythemen und urticariaartigen Hauterscheinungen sowie Gelenkschwellungen und -schmerzen, die beide bei der Hepatitis infektiosa nicht gesehen wurden, MIßGELD (1950) nur in den Gelenkbeschwerden ein gutes Unterscheidungsmerkmal zwischen der Hepatitis epidemica und der Serumhepatitis.

Im eigenen Krankengut traten Gelenkbeschwerden bei A- und B-Hepatitikern zwar ungefähr gleichhäufig auf, unterschieden sich jedoch in ihrer Art insofern, als es sich bei der Hepatitis B um die bereits von EPPING (1950) beschriebenen Arthralgien handelte, die überwiegend in den großen Gelenken lokalisiert waren, aber auch die kleinen Gelenke befallen können und deren Spektrum von monoarticulären Formen bis zum klinischen Vollbild der akuten Polyarthritis reicht. Das bestätigen auch die Befunde von MARTINI (1950), der bei 18 von 102 Patienten (18%) mit Inokulationshepatitis (mutmaßlich B) heftige polyarthritische Beschwerden fand, die hauptsächlich in den großen Gelenken (Schulter-, Ellbogen-, Hand-, Knie-, Fußgelenk) lokalisiert waren und sich gegenüber Pyramidon und Salicylaten teilweise als sehr therapieresistent erwiesen.

ONION u. Mitarb. (1971), sowie ALPERT u. Mitarb. (1971) nehmen an, daß die begleitenden Gelenkbeschwerden Ausdruck aseptischer Immunkomplexarthritiden sind, die durch HBsAG -- Antikörperkomplexe selbst hervorgerufen werden.

Bei den eigenen Hepatitis-A-Patienten war es häufig schwierig Gelenk- von Muskelschmerzen anamnestisch zu trennen, da die Gelenkbeschwerden meist einen sehr diffusen Charak-

ter besaßen (siehe Seite 13).

MARTINI (1950) spricht bei der Hepatitis A von " Gliederschmerzen " JACOBI u. Mitarb. (1943) fanden sie in 8% ihrer Fälle. Von BORMANN (1940) spricht von Muskel-, Rücken-, Gliederschmerzen (" alle Knochen tun weh "), STUHLFAUTH (1941) von " rheumatischen Beschwerden " in Gelenken, Muskeln usw.; er sah sie insgesamt in 4 von 100 Fällen. BECKMANN (1944) umschreibt die Beschwerden als " rheumatisch-neuralgisch ", die den Kranken plötzlich, etwa in Form einer Ischialgie, oder auch schleichend mit leichter Schwellung der Gelenke, wie bei der subakuten Polyarthritis, befallen können. Von manchen Patienten wurden nur Muskelbeschwerden beschrieben.

WIGAND (1950) berichtet von einem Serumhepatitisfall und zwei Hepatitis-epidemica-Fällen, die als " Polyarthritis akuta " aufgenommen worden sind und erst nach ein oder zwei Wochen Krankenhausbehandlung gelb geworden sind. Auch EPPING (1950) sah bei 69 von 100 Hepatitis-epidemica-Fällen (69%) Muskel- oder Gelenkrheumatismus in enger zeitlicher Beziehung zum Ikterus; dabei handelte es sich in 44 Fällen um ausgesprochene Polyarthritiden, die in 32 Fällen ein bis vier Wochen vor der Gelbfärbung einsetzten. Zu bedenken ist allerdings, daß zum damaligen Zeitpunkt mangels einer erregerspezifischen Serologie eine eindeutige Differenzierung zwischen Hepatitis A und B nicht vorgenommen werden konnte, sodaß offen bleiben muß, ob es sich nicht bei einem Teil der Patienten mit Hepatitis epidemica um B-Hepatitiker gehandelt hat.

Betrachtet man die kumulativen Darstellungen (Abb. 2b u. 3b Seite 24 u. 26), so wird erkennbar, daß die Gelenkbeschwerden die ersten Prodromalerscheinungen der Hepatitis B sind, die noch dazu auf einer extrahepatischen Manifestation beruhen. Die Zeitspanne von 76 - 0 Tage (Median 4 Tage) mit denen die Gelenkbeschwerden vor Erkrankungsbe-

ginn (Dunkelfärbung des Urins) einsetzten, deckt sich in ihrer Länge mit den Angaben von MARTINI (1950), (Schwankungsbereich 10 - 50 Tage; Mittelwert 26 Tage). Für die Klinik ist dieser zeitliche Bezug wissenswert, weil aus ihm abzuleiten ist, daß man bei Patienten mit akuter, v.a. die großen Gelenke betreffender Polyarthritis auch daran denken muß, daß es sich um das Prodromalstadium einer Hepatitis B handeln kann.

Die von JACOBI u. Mitarb. (1943) bei epidemischer Hepatitis in 7%, von DOHMEN (1941) in einem Drittel der Fälle und von BECKMANN (1953) in einem Fall beschriebenen, leichten K o n j u n k t i v i t i d e n waren am eigenen Krankengut nicht zu beobachten. Es ist einerseits möglich, daß das eigene A-Patientenkollektiv (n = 18) insgesamt zu klein war, andererseits haben aber auch MOSLEY und GALAMBOS (1969) bei über 400 akuten A-Hepatitikern derartige Erscheinungen nicht beobachtet, sodaß ein unmittelbarer Zusammenhang doch zumindest fragwürdig erscheint. Da die von JACOBI u. Mitarb. (1943) ausgewerteten Gelbsuchterkrankungen serologisch nicht klassifiziert waren, ist die Möglichkeit wohl nicht auszuschließen, daß andere, mit Ikterus einhergehende Infektionskrankheiten (z.B. Leptospirosen) miterfaßt worden waren. Gerade bei den Leptospirosen gehört ja die Konjunktivitis zu den Leitsymptomen.

Die f r ü h e n K r a n k h e i t s z e i c h e n traten im Kollektiv (siehe Abbildungen), wie in der Regel auch im Einzelfall, in der Reihenfolge: dunkler Urin - Heller Stuhl - Konjunktivalikterus auf. Dies deckt sich mit den Angaben von JACOBI u. Mitarb. (1943), MOSLEY und GALAMBOS (1969) sowie BECKMANN (1953). Dieser zeitliche Ablauf liegt vermutlich daran, daß bereits geringe Bilirubinmengen im Urin eine Dunkelfärbung zu verursachen imstande sind, während es der klinischen Erfahrung entsprechend eines Anstieges des Gesamtbilirubins im Serum auf mindestens 2 mg% bedarf, damit eine solche Hyperbilirubinämie als Ik-

terus erkennbar wird. Da nur ikterische Patienten in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden, liegen die häufigkeitsmäßigen Angaben zur Dunkelfärbung des Urins, wie des Konjunktivalikterus mehr oder minder zwangsläufig um 100%.

S t u h l u n r e g e l m ä ß i g k e i t e n (Durchfall, Obstipation) traten bei den A- und B-Hepatitikern etwa gleichhäufig auf (siehe Tabelle 1 Seite 12).

Ähnliche Häufigkeitsangaben sind auch von anderen Autoren gemacht worden; so beschreiben MOSLEY und GALAMBOS (1969) für die Hepatitis A eine Durchfallhäufigkeit von 25%, eine Obstipationshäufigkeit von 29%. Die entsprechenden Daten von BECKMANN und WAGNER (1944) liegen bei 29% bzw. 5% und die von STUHLFAUTH (1941) bei 60% bzw. 10%. Angaben über Durchfallhäufigkeit alleine belaufen sich nach den Beobachtungen von BÜRGER (1943) auf 20% nach denen von JACOBI u. Mitarb. (1943) auf 76%. MANCKE und SIEDE (1942) haben " so gut wie nie " Stuhlunregelmäßigkeiten beobachten können.

Betrachtet man die frühen Krankheitszeichen im Hinblick auf die Schwere des zu Grunde liegenden Ikterus (gemessen am Gesamtbilirubin), so fällt eine häufigkeitsmäßige Korrelation insofern auf, als mit steigenden Gesamtbilirubinwerten die Dunkelfärbung des Urins bzw. Hellverfärbung des Stuhls von den Patienten offenbar häufiger bemerkt wurde. Dies ist im Grunde nicht verwunderlich, da der Ikterus, die Dunkelfärbung des Urins und die Hellverfärbung des Stuhls letztlich auf ein und dieselbe Funkionsstörung der Leber, nämlich die Störung der Bilirubinausscheidung, zurückzuführen sind.

Auch BECKMANN (1953) machte bereits die Beobachtung, daß mit Auftreten des Ikterus durch Unterbrechung des Galleabflußes in den Darm der Stuhl heller wurde; nach KALK (1942) kommt es dabei jedoch fast nie zu einer völligen

Acholie.

Die Beobachtung, daß offenbar auch die Durchfallhäufigkeit mit der Höhe des Gesamtbilirubins positiv korreliert, könnte auf einer Störung der Fettverdauung mangels Gallensäureausscheidung zurückzuführen sein (" chologene Durchfälle ").

Die s u b j e k t i v e n B e s c h w e r d e n stehen in keinem erkennbaren Verhältnis zur Schwere des Ikterus. Es ist eine klinische Erfahrungstatsache, daß Patienten mit Verschlußikterus, auch wenn ihre Gesamtbilirubinwerte auf 40 und 50 mg% ansteigen, im Allgemeinbefinden nicht wesentlich beeinträchtigt sein müssen. Die Bilirubinstoffwechselstörung ist demnach nicht als die Ursache der subjektiven Beschwerden anzusehen; vielmehr dürften beide Phänomene Ausdruck einer, in der Infektion zwar kausal verknüpften, aber letztlich doch komplexeren Störung des gesamten zellulären Metabolismus der Leber sein.

Zur Schwere der Leberzellschädigung, gemessen etwa an den SGPT -Werten, wird eine Korrelation der subjektiven Beschwerden (Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit, Inappetenz, Übelkeit bzw. Brechreiz, Erbrechen, Druckgefühl im rechten Oberbauch, Juckreiz, angedeutet auch Muskelschmerzen) erkennbar. Auch hier zeigt sich jedoch, daß eine erhebliche individuelle Variationsbreite besteht; so verschwand z.B. die Inappetenz bei einem der prospektiv erfaßten Fälle bereits bei einem SGPT - Wert von 1768 U/L, in einem anderen Fall erst bei 76 U/L. Auch hier dürften die subjektiven Mißempfindungen und die Transaminasenerhöhung, zwar mittelbar kausal, jedoch nur indirekt über den Leberschaden verknüpft sein.

Auch MOSLEY und GALAMBOS (1969) erwähnen eine mögliche statistische Beziehung zwischen der Schwere der Erkrankung, gemessen an den subjektiv empfundenen Beschwerden

(klinischem Krankheitsbild) und der Höhe der Transaminasenaktivität, betonen jedoch, daß dies nicht überzubewerten sei, da man auch bei asymptomatisch verlaufenden Fällen gelegentlich hohe Transaminasenwerte finden könne.

Von manchen Autoren ist angenommen worden, daß ein Teil des subjektiven Beschwerdekomplexes bei der akuten Virushepatitis auf einer Pankreasmitbeteiligung beruhen könne. Über die Häufigkeit einer Pankreasmitbeteiligung liegen nur bedingt aussagefähige Untersuchungen vor. So fand BARTSCH (1974) bei 5 von 35 unklassifizierten akuten Hepatitiden in der Initialphase pathologische Lipaseerhöhungen im Serum. CAMINS und BOCHUS (1951), GÜLZOW (1956), HADNAGY (1961), SIEDE (1962) und KUNZ (1961) beziffern die Mitbeteiligung des Pankreas auf 30 - 50%. GÜLZOW (1956) und HAVENS (1955) erwähnen eine Reihe von Symptomen, die auf eine Beteiligung des Pankreas hindeuten und zumindest nicht so recht in das typische Bild der akuten Virushepatitis hinein passen: spontaner Linksschmerz, quälender Druckschmerz im linken Hypochondrium mit Ausstrahlung in den Rücken, Übelkeit, Headsche Zone D_7 - D_9 mit linksseitiger Pupillenerweiterung, Druckempfindlichkeit der Pankreasregion und Tastbarkeit des vergrößerten Organs, röntgenologische Ausweitung der Duodenalschleife, reflektorische Muskelrigitität des Oberbauches und pankreatogene Verdauungsinsuffizienz. NEEFE (1954), HOLLE (1959) und DEMOLE (1947) bezeichnen eine Beteiligung des Pankreas bei der akuten Hepatitis als die Regel. SIEDE (1971) berichtet, daß bei Virushepatitiden, die unter dem Bilde der akuten Leberdystrophie tödlich ausgingen, Pankreasschädigungen (Fettnekrosen, interstitielle Entzündung) beobachtet worden sind, hält aber die regelmäßige Pankreasbeteiligung bei der Virushepatitis für eine Spekulation. Für die Annahme, daß bei unkomplizierter Virushepatitis eine Pankreasmitbeteiligung vorliegt, fehlen letztlich pathologisch-anatomische Befunde. In wieweit in dem eigenen untersuchten Patientengut eine Pankreasbeteiligung

Abb. 7: Übersicht über die Dauer der Prodromi und frühen Krankheitszeichen bei akuter Hepatitis A, B und NonA/NonB (10% - 50% - 90% - Werte der kumulativen Darstellungen, die sich auf die Dunkelfärbung des Urins beziehen).

vorgelegen hat, ist nicht festzustellen, da eine routinemäßige Lipase- bzw. Amylasebestimmung bei akuter Virushepatitis in der Würzburger Klinik nicht vorgenommen wird. Interessant aber erscheint, daß die bei einem Patienten mit akuter Hepatitis A im Erkrankungsverlauf beobachtete sprunghafte Erhöhung der Serumlipase von 63 I.E. (Normalwert: bis 200 I.E.) auf 650 I.E. (siehe Abb. 4 Seite 28) in keiner Weise von Störungen im Allgemeinbefinden des Patienten begleitet war.

N o n A / N o n B - H e p a t i t i d e n stehen, sowohl was die Häufigkeit, wie auch das zeitliche Auftreten der einzelnen Symptome anbetrifft zwischen den A- und B-Hepatitiden (siehe Tabelle 1 Seite 12 bzw. Abb. 7 Seite 41). Über Besonderheiten im Beschwerdekomplex von NonA/NonB-Hepatitikern liegen bislang keine Literaturangaben vor. Da bezweifelt werden muß, daß es sich überhaupt um ein einheitliches Krankheitsbild handelt, erscheint es müßig, die zahlenmäßigen Angaben näher zu diskutieren.

Über den Beschwerdekomplex anikterischer Hepatitiden liegen nur wenige Literaturangaben vor. Das eigene Patientenkollektiv ist wegen der geringen Fallzahl in dieser Hinsicht nicht ausgewertet worden. Es ist anzunehmen, daß gegenüber der ikterisch verlaufenden Hepatitis auch hier nur graduelle Unterschiede bestehen. So konnten MOSLEY und GALAMBOS (1969) an einer relativ großen Anzahl anikterischer Hepatitis-A-Patienten (n = 35) zeigen, daß die häufigkeitsmäßigen Angaben über die einzelnen Prodromalerscheinungen generell niedriger lagen als bei ikterischer Hepatitis.

Gemessen an der Transaminasen- bzw. Bilirubinerhöhung verlaufen die B-Hepatitiden im Mittel erfahrungsgemäß schwerer als die A-Hepatitiden (RUDHART 1977; LINHART 1974). Diese Feststellung erscheint sehr interessant, wird aber zur Farce, wenn man sich vor Augen hält, daß einerseits

A- wie B-Hepatitiden tödlich verlaufen können, zum anderen davon ausgegangen werden kann, daß beide Hepatitiden in allen Schweregraden auftreten können. Die Zahl der subklinisch ablaufenden Infektionen ist nicht sicher bekannt, aber auf jeden Fall wesentlich größer als die, der klinisch manifesten Erkrankungen, besonders bei der Hepatitis A. In den Krankenhäusern sind aber ausschließlich die, mit einer klinisch manifesten Erkrankung einhergehenden Infektionen repräsentiert. Die Frage, die sich angesichts dieses Wissens stellen muß, ist doch, wie es der Hepatitis A gelingt, sich trotz leichterer Lebererkrankung (gemessen an den Serumtransaminasen) in die Krankenhäuser hineinzuselektionieren. Eine Erklärung hierfür könnte in der unterschiedlichen Prodromalsymptomatik liegen. Wenn man die Abbildungen 2a, 2b, 3a und 3b betrachtet, wird erkennbar, daß der prodromale Beschwerdekomplex der Hepatitis A zeitlich geraffter ist und sich offenbar wesentlich rascher und dadurch für den Patienten auch beeindruckender entwickelt als bei der Hepatitis B, die meist schleichend und protrahiert beginnt (siehe Abb. 7 Seite 41). Vermutlich führen - und das ist bei der retrospektiven Auswertung den erhobenen Anamnesen nicht zu entnehmen gewesen - den Hepatitis-A-Patienten bereits die uncharakteristischen Prodromalerscheinungen, insbesondere die grippalen Symptome, wie Fieber, Kopfschmerzen und Myalgien (MANCKE und SIEDE (1942) sprechen von " schwerstem Krankheitsgefühl ") zum Arzt, während bei der Hepatitis B in vielen Fällen erst der auftretende Ikterus als " Signalfarbe " die Patienten in die ärztliche Behandlung dirigieren dürfte. Das heißt, daß für die Repräsentation in den Krankenhäusern die Virushepatitiden A und B verschiedenen, auf ihren unterschiedlichen Prodromi beruhenden, Selektionierungsprinzipien unterworfen sein dürften.

Eine besondere Schwierigkeit besteht in der Datierung des Erkrankungsbeginns. Der Tag der Krankenhausaufnahme ist sicher in den seltensten Fällen damit identisch, da er von

vielen äußeren Faktoren abhängt, wie z.B. familiären (Mutter hat niemanden, der auf die Kinder aufpassen könnte), beruflichen (Angst vor Verlust des Arbeitsplatzes), zeitlichen (dazwischen liegende Feiertage, Wochenenden), lokalen (kein Arzt am Ort, schlechte Verkehrsverbindungen) (siehe auch RUDHART 1977). AXENFELD und BRASS (1948) sind der Meinung, daß lang andauernde Beschwerden keine echten Prodromi sind, sondern bereits Symptome einer schon vorhandenen, aber noch anikterisch verlaufenden Hepatitis, was teilweise aus laborchemischer Sicht bestätigt werden kann; denn nach KRUGMAN u. Mitarb. (1962) setzt der Transaminasenanstieg bereits 7 - 8 Tage vor auftreten des Ikterus ein. Die Lebererkrankung floriert also schon, bevor sie an Hand klinischer Kriterien diagnostiziert werden kann. Auch aus dieser Sicht heraus, kann der Erkrankungsbeginn nur näherungsweise bestimmt werden.

Am sinnvollsten erscheint es, die Dunkelfärbung des Urins zur Datierung des Erkrankungsbeginns zu wählen. Sie ist das erste sichere Zeichen der gestörten Leberfunktion, das sogar vom Patienten selbst erkannt werden kann und, wie die Auswertung zeigt in nahezu 100% der Fälle auch vom Patienten registriert wird. Die Erhebungen von MOSLEY und GALAMBOS (1969) zeigen zudem, daß auch anikterische Hepatitis-Patienten (77%) die Dunkelfärbung des Urins beobachtet haben, was sich mit Untersuchungen von KÜHN (1971) deckt, der zeigen konnte, daß auch bei anikterischen Hepatitikern die Bilirubinausscheidung im Urin quantitativ erhöht ist.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurden die systematisch erhobenen Anamnesen von 18 akut an ikterischer Hepatitis A, 112 an Hepatitis B und 14 an Hepatitis NonA/NonB erkrankten Patienten im Hinblick auf die Häufigkeiten und das zeitliche Auftreten der Prodromi sowie deren Beziehung zum Schweregrad der Erkrankung, gemessen an laborchemischen Parametern, ausgewertet.

1. Die drei Virushepatitiden verhielten sich im Hinblick auf die uncharakteristischen Allgemeinerscheinungen wie Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit, Inappetenz, Übelkeit bzw. Brechreiz, weniger Erbrechen, häufigkeitsmäßig sehr ähnlich.

2. Bei den Hepatitis-A-Erkrankungen dominierte, im Gegensatz zu den B-Hepatitiden, eine grippale Symptomatik in Form von Fieber (53% gegenüber 21%), Kopfschmerzen (28% gegenüber 4%) und Myalgien (22% gegenüber 8%). Das Fieber war bei den A-Hepatitiden das erste Symptom und lag im Median (39°C) um 1°C höher als bei den B-Hepatitiden (38°C).

3. Bei den Hepatitis-B-Erkrankungen standen mono- bis polyarthritische Beschwerden und flüchtige Hauterscheinungen (v.a. urticarielle Exantheme) sowohl zeitlich (erste Symptome) wie auch häufigkeitsmäßig gegenüber den A-Hepatitiden im Vordergrund des klinischen Erkrankungsbildes.

4. Das Prodromalstadium entwickelte sich bei den B-Hepatitiden protrahierter und dauerte auch, gemessen an allen Einzelsymptomen, länger als bei den A-Hepatitiden.

5. Die NonA/NonB-Hepatitiden nahmen im Hinblick auf das zeitliche Auftreten der Prodromi wie auch auf deren Häufigkeit eine " Mittelstellung " zwischen den Hepa-

titis-A- und -B-Erkrankungen ein.

6. Die Häufigkeitsangaben der subjektiven Allgemeinbeschwerden korrelierten positiv mit der Höhe der initial erhobenen SGPT - Werte, während die objektivierbaren Befunde (dunkler Urin, heller Stuhl und Konjunktivalikterus) eine Beziehung zu den Gesamtbilirubinwerten erkennen ließen.

Besonders danken möchte ich

Herrn Dr. med. M. BRODERSEN

für seine tatkräftige Unterstützung
und Hilfestellung bei allen auf-
tauchenden Problemen.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ALPERT, E., K. J. ISSELBACHER, P. H. SCHUR
The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis
New Engl. J. Med. 285, 185; (1971)

AXENFELD, H. u. K. BRASS
Weitere Beiträge zur Morphologie und Pathogenese der Hepatitis epidemica
Frankf. Z. Path. 59, 281; (1948)

BARTSCH, M.
Begleitpankreatitis bei Salmonellen - Gastroenteritis
Inaug. Diss. Med. Uni. - Klinik Würzburg 1974

BECKMANN, K.
Die Krankheiten der Leber und der Gallenwege
in: Handb. Inn. Med./ Verdauungsorgane III/2
4. Auflage
Springerverlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1953

BECKMANN, K. u. W. WAGNER
Zur Differentialdiagnose des Ikterus catarrhalis und der Hepatitis epidemica
Klin. Wschr. S. 366; (1944)

BLUMBERG, B. S., H. J. ALTER, S. VISNICH
A " new " antigen in leukemia sera
J. Amer. Med. Ass. 191, 541; (1965)

v. BORMANN, F.
Hepatitis epidemica
Erg. inn. Med. 58, 201; (1940)

BRODERSEN, M.
Beiträge zur Epidemiologie der Hepatitis B
Habilitationsschrift, J.M. Universität Würzburg 1976

BRODERSEN, M.
Klinische Bedeutung des HBsAG
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 86, 64; (1976)

BÜRGER, M.
Die Klinik der Hepatitis epidemica
Dtsch. Med. Wschr. 69, 687; (1943)

CAMINS, U., A. BOCHUS
Abnormal pancreatic enzym values in liver diseases
Gastroenterology 18, 518; (1951)

CAPPS u. CINCINATI
Zitiert nach MARTINI, G.A. (1949)

DEMOLE, M.J.
Le traitment des affections hepatiques par le protéines
Schweiz. Med. Wschr. 77, 330; (1947)

DIENSTAG, J.L., S.M. FEINSTONE, A.Z. KAPIKIAN, R.H. PURCELL, J.D. BOGGS, M.E. CONRAD
Faecal shedding of hepatitis A antigen
Lancet i, 765; (1975)

DIETRICH, S.
Der sogenannte katarrhalische Ikterus und die Hepatitis epidemica
Dtsch. Med. Wschr. 1, 5; (1942)

DOHMEN, A.
Klinische und epidemiologische Beobachtungen bei gehäuftem Auftreten von Hepatitis epidemica
Der dtsch. Militärarzt 6, 532; (1941)

EPPING,H.
Hepatitis epidemica und Rheumatismus
Klin. Wschr. S. 92; (1950)

EPPINGER, H.
Weitere Beiträge zur Pathogenese des Ikterus
(1) Beitr. path. Anat. 32 (1903)
(2) Wien. Klin. Wschr. I (1908)

FRANZEN, C., M. BRODERSEN, G. FRÖSNER, J. STRÖDER D. WIEBECKE
Hepatitis Typ A, B and NonA/NonB in childhood
Europ. J. Paed. (in press)

FRÖSNER, G.
Häufigkeit von Hepatitis-A-Antikörpern in Bevölkerungsgruppen verschiedener europäischer Länder
Schweiz. Med. Wschr. 107, 129; (1977)

FRÖSNER, G. G., L. R. OVERBY, B. FLEHMIG, H. J. GERTH, H. HAAS, R. H. DECKER, C. M. LING, A. J. ZUCKERMAN, H. R. FRÖSNER
Seroepidemiological Investigation of Patients and Family Contacts in an Epidemic of Hepatitis A
J. Med. Virology 1, 163; (1977)

GIERTHMÜHLEN, F. W.
Differentialdiagnose Ikterus catarrhalis und Hepatitis epidemica
Klin. Wschr. S. 593; (1943)

GÜLZOW, M.
Pankreas und Lebererkrankungen
Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkrh. 16, 198; (1956)

GÜLZOW, M.
Pankreatitis als Hepatitisfolgen
Csl. Gastroent. Ernähr. 14, 93; (1960)

GUTZEIT, K.
Ikterus infektiosus
Münch. Med. Wschr. I, 162; (1942)

GUTZEIT, K.
Die Hepatitis epidemica
Münch. Med. Wschr. 23, 1163; (1950)

HADNAGY, O.
Pankreasläsion bei Hepatitis epidemica
Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkrh. 21, 29; (1961)

HAHN, W.
Untersuchung über Prodromal- und klinische Verlaufsform der akuten Hepatitis
Inaug. Diss. FU Berlin (1961)

HAVENS, W.P. jr.
Experiments in cross immunity between infectious hepatitis and homologous serum jaundice
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 59, 148; (1945)

HAVENS, W.P. jr.
Prognosis and therapy in chronic hepatitis
Amer. J. Gastroent. 24, 285; (1955)

HAYMAN, J.M., W.A. READ
Some clinical observations on an outbreak of jaundice following yellow fever vaccination
Amer. J. Med. Sci. 209, 281; (1945)

HEILMEYER, L.
Lehrb. inn. Med.
2. Auflage
Springerverlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1961

HOOFNAGLE, J.H., R.J. GERETY, L.Y. NI, L.F. BARKER
Antibody to Hepatitis B Core Antigen. A Sensitive Indicator of Hepatitis B Virus Replication
New Engl. J. Med. 290, 1336; (1974)

HOLLE, G.
Pathologische Anatomie der Beziehung zwischen Leber und Pankreas
Acta hepat. (Marburg) 6, 204; (1959)

JACOBI, J., G. KREYENBERG, W. DÖRSCHEL
Erfahrungen bei über 600 Kranken mit Hepatitis epidemica
Der dtsch. Militärarzt 8, 479; (1943)

KALK, H.
Die chronischen Verlaufsformen der Hepatitis epidemica im Hinblick auf ihre klinische Symptomatologie
Dtsch. Med. Wschr. 72, 471; (1947)

KÜHN, H.A., I. UGI
Quantitative Untersuchungen über die Bilirubinausscheidung im Harn, insbesondere bei Virushepatitis
Z. klin. Med. 148, 202; (1971)

KRUGMAN, S., R. WARD, J.P. GILES
The natural history of infectious hepatitis
Amer. J. Med. 32, 717; (1962)

KRUGMAN,S., J.P. GILES
Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection
J. Amer. Med. Ass. 200, 365; (1967)

KUNZ, O.
Pankreatitis bei Hepatitis epidemica
Med. Klinik 66, 243; (1971)

LING, C.M., L.R. OVERBY
Prevalence of hepatitis B virus antigen as revealed by direct radioimmune assay with 125 - J antibody
J. Immunology 109, 834; (1972)

LINHART, P., B. KOMMERELL, R. ERBE, M. SCHNEID
Vergleich von Laborwerten bei akuter HBAG - positiver und HBAG - negativer Hepatitis
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80, 471; (1974)

MANCKE, R. u. W. SIEDE
Differentialdiagnose Ikterus catarrhalis und Hepatitis epidemica
Münch. Med. Wschr. II, 947; (1942)

MARTINI, G.A.
Die homologe Serumhepatitis
Dtsch. Med. Wschr. 74, 568; (1949)

MARTINI, G.A.
Über Polyarthritis im Vorstadium der Inokulationshepatitis
Dtsch. Med. Wschr. 75, 1464; (1950)

MEYTHALER, F.
Pathophysiologie des Ikterus
Klin. Wschr. S. 701; (1942)

MIßGELD, F.J.
Serumhepatitis
Med. Klin. 45, 528; (1950)

MOSLEY, J.W., J.T. GALAMBOS
Viral Hepatitis
in: Diseases of the liver
Leon Schifft; Third Edition
J.B. Lippingcott Company Philadelphia 1969 S. 448

NEEFE, J.R.

Viral hepatitis: problems and progress to 1954

Amer. J. Med. 16 710; (1954)

NEEFE, J.R., S.S. GELLIS, J. STOKES, jr.

Homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis studies in volunteers bearing on immunological and other characteristics of the etiologic agent

Amer. Med. J. 1, 3; (1946)

ONION, D.K., S.C.S. CRUMPACKNER, B.C. GILLILAND

Arthritis of hepatitis associated with Australia antigen

Ann. Int. Med. 75, 29; (1971)

RUDHART, K.A.

Beiträge zur Wertigkeit des HBs - Antigens und seiner Subtypen D und Y in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der akuten Hepatitis

Inaug. Diss. Med. Uni. - Klinik Würzburg 1977

RUGE, H.

Zehn Jahre Gelbsucht in der Marine (1919 - 1929) Beobachtet an 2500 Fällen

Erg. inn. Med. 41, 1; (1931)

RÜTHER u. DORROW

Beiträge zur Hepatitis epidemica

Der dtsch. Militärarzt 8, 183; (1943)

SACHS, L.

Statistische Auswertungsmethoden

Springerverlag, Berlin - Heidelberg - New York 1969
(2. Auflage)

SELANDER, P.
Epidemischer und sporadischer Ikterus
Acta paediatr. 23, Suppl. 4; (1939)

SIEDE, W.
Klinik der akuten Virushepatitis
in: Die akute Hepatitis, Leo Wannagat
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971, S. 89

SIEDE, W., A. KLAMP
Spätfolgen der Virushepatitis
Erg. inn. Med. Kinderheilkunde 18, 283; (1962)

STUHLFAUTH, K.
Die epidemische Gelbsucht
Der dtsch. Militärarzt 6, 593; (1941)

VOGT, H.
Das Krankheitsbild der Hepatitis epidemica
Dtsch. Arch. Klin. Med. 193, 515; (1948)

WIGAND, H.
Das klinische Bild der Hepatitiden in der Nachkriegszeit
Ärztl. Wschr. 5, 913; (1950)

L E B E N S L A U F

Am 1.1.1954 kam ich in Bamberg als erstes Kind des Ehepaares HORST und LISELOTTE GATZKA, geb. Fuchs, zur Welt.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Bamberg und im Anschluß daran das mathematisch--naturwissenschaftliche Dientzenhofer Gymnasium, wo ich im Juni 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Im Juli 1973 wurde ich zur Bundeswehr einberufen, wo ich bis September 1974 als Sanitätssoldat diente. Im Oktober des gleichen Jahres begann ich mit dem Studium der Medizin an der J. M. Universität Würzburg - nachdem mir über die Bundeswehr ein Studienplatz zugeteilt worden war - das ich am 21.10.1980 mit dem Staatsexamen beendete.

Rottendorf, den 3.11.1980

Friedrich Gatzka